

令和 3 年 12 月 15 日

報道機関 各位

不安や抑うつ的になりやすい人は  
自分でも明確な意識なしにネガティブに偏った記憶を思い出す現象：  
その神経メカニズムとして扁桃体外側基底核の機能結合と  
コルチゾール—ノルエピネフリンの相互作用が果たす役割を発見  
—ストレスに関連した精神障害の予防・治療に役立つ可能性—

## ■ ポイント

- ・ 不安や抑うつ的になりやすい人は自分でも明確に意識することなく、ポジティブよりもネガティブな情報を多く思い出しやすい
- ・ このようなネガティブに偏った記憶は、脳内の扁桃体の外側基底核と前帯状皮質膝下部との間の機能結合<sup>i)</sup>と、ストレスホルモンであるコルチゾールとノルエピネフリン（その主要代謝産物であるMHPG<sup>ii)</sup>）との相乗効果により説明されることを世界で初めて発見

## ■ 概要

富山大学（学術研究部医学系の袴田優子教授）および北里大学（医療衛生学部の田ヶ谷浩邦教授ほか）等は共同で、不安や抑うつ的になりやすい人では自分でも明確に意識することなく、ネガティブな事柄をより多く思い出しており、このような意識下でのネガティブに偏った想起は、扁桃体外側基底核—前帯状皮質膝下部との機能結合およびコルチゾール—ノルエピネフリン（MHPG）の相乗効果によって説明されることを、ヒトを対象とした研究により世界で初めて明らかにしました。

## ■ 研究の背景

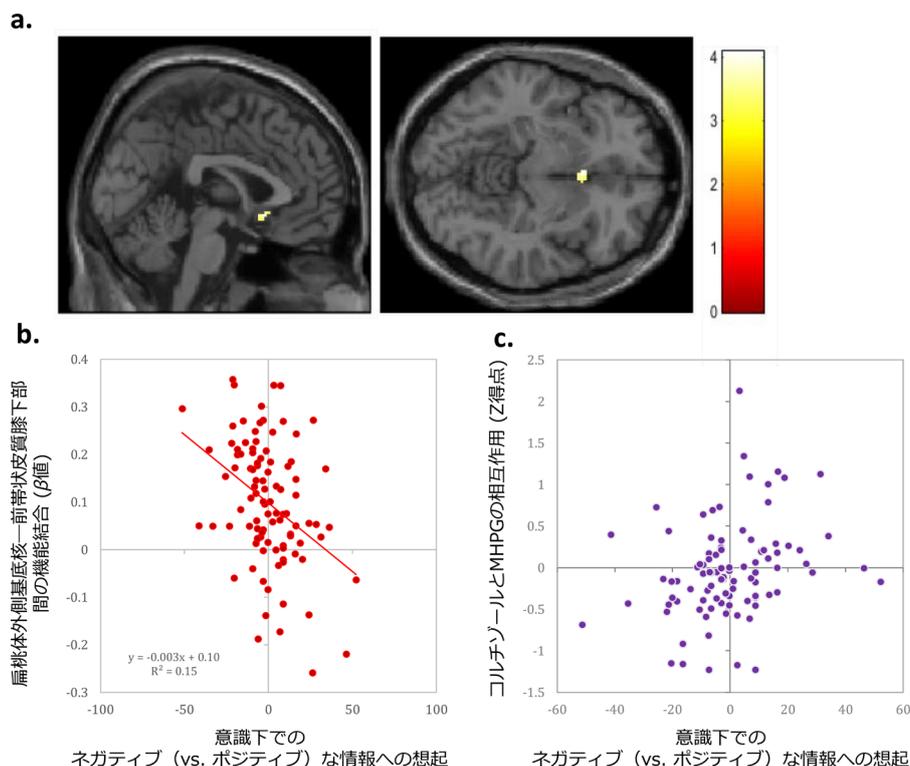
アメリカの大規模調査によれば、不安障害<sup>iii)</sup>とうつ病<sup>iv)</sup>は合わせて一般人口の約 1/4 の人々が生涯に一度は経験するといわれている精神障害であり、両者は高頻度に合併しやすいことが知られています。不安障害やうつ病を患っている人、また未発症でも不安になりやすく落ち込みやすい性格傾向を持つ人では、多数の情報のなかでも、ポジティブあるいはニュートラルな情報は度外視して、ネガティブな情報に対して過剰に注意を向け、それをより多く覚え思い出しやすい傾向があると言われていました。不安や抑うつ的になりやすい人においてネガティブに偏った記憶が存在することは臨床的にも学術的にもかねてから知られていましたが、それがどのような神経生物学的なメカニズムによって生じているかについては明らかではありませんでした。そこで本研究は、このネガティブに偏った記憶と不安・抑うつとの関連について詳しく調べるとともに、その神経メカニズムについて検証しました。

## ■ 研究の内容・成果

本研究は、富山大学、北里大学、国立精神・神経医療研究センター、独立行政法人労働安全衛生総合研

研究所、久留米大学、アメリカ合衆国ウェイン州立大学、京都大学との共同研究で実施されました。本研究では、うつ病や不安障害に罹患していない 100 名の成人を対象としました。ネガティブに偏った記憶はポジティブ・ニュートラル・ネガティブを含む情動的な単語をもとに作成した実験課題を用いて、意識的／無意識的なものであるかを区別しながら測定されました。コルチゾールと MHPG は、連続 2 日間計 10 時点で測定した唾液をもとに、その基礎分泌量が測定されました。コルチゾールは ELISA 法<sup>v</sup>、また MHPG はガスクロマトグラフィー質量分析法<sup>vi</sup>によって定量化されました。脳機能結合については、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)<sup>vii</sup>を用いて安静状態で撮像したデータに基づき機能結合解析が実施されました。

結果として、不安および抑うつ的な性格傾向のいずれも、自分でも明確な意識を伴わずにネガティブな刺激を思い出しやすいという偏った記憶処理と結びついていました。特に不安になりやすい性格傾向の人ほど、直前に接触した情報について、ポジティブと比べてネガティブなものをより多く取り込み、これを意識下でより多く思い出していました。そして、扁桃体外側基底核—前帯状皮質膝下部との機能結合 (図 a.および b.) およびストレスホルモン・コルチゾールと MHPG との相互作用 (図 c.) は、このようにネガティブに偏った記憶の偏りを説明していました。



## ■今後の展開

本研究の特色は、不安や抑うつにみられるネガティブに偏った記憶の神経メカニズムとして、扁桃体外側基底核—前帯状皮質膝下部との脳機能結合およびストレスホルモンであるコルチゾールと MHPG との相互作用が密接に関与することをヒトにおいて世界で初めて示したことにあります。

私たちの先行研究を含め従来の研究では、扁桃体外側基底核と膝下部を含む前帯状皮質吻側部の神経連絡が恐怖に関連した記憶を覚えるうえで重要な役割を果たすことが確認されていました。今回の研究

で、扁桃体外側基底核—前帯状皮質膝下部との機能結合が、最近に経験した（必ずしも恐怖に関連しない）ネガティブな記憶の潜在的な想起にも結びついていることを明らかにしたことは、臨床のみならず神経科学という学問においても重要な示唆を持つと考えられます。

また、ストレス刺激等によって誘発されたコルチコステロン（ヒトにおけるコルチゾールに該当）とノルエピネフリンレベルの上昇が相乗的にネガティブな記憶を覚えたり長期間にわたり保持したりする過程に影響を及ぼしていたことを示した動物研究の知見と部分的に一致して、本研究ではヒトにおいてコルチゾールとノルエピネフリン（その主要代謝産物としての MHPG）の基礎分泌がネガティブに偏った記憶の潜在的な想起に相乗的な影響を及ぼしていたことは新しい発見でした。

本研究の知見は、不安障害やうつ病をはじめとするストレス関連精神障害の発症メカニズムの解明に寄与すると考えられます。今後こうした記憶の偏りを標的とした心理的介入法は、不安障害やうつ病に対する有効な治療および予防法の一つとなることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金（基盤 B）、小柳財団および中富財団の研究助成金に基づき実施されました。

本研究に関連して申告すべき利益相反はありません。

#### 【論文詳細】

論文名：

Implicit and explicit emotional memory recall in anxiety and depression: Role of basolateral amygdala and cortisol-norepinephrine interaction

著者：

Yuko Hakamata, Shinya Mizukami, Shuhei Izawa, Hisayoshi Okamura, Kengo Mihara, Hilary Marusak, Yoshiya Moriguchi, Hiroaki Hori, Takashi Hanakawa, Yusuke Inoue, Hirokuni Tagaya.

掲載誌：

Psychoneuroendocrinology

DOI：

10.1016/j.psyneuen.2021.105598

URL：

[https://authors.elsevier.com/sd/article/S0306-4530\(21\)00472-8](https://authors.elsevier.com/sd/article/S0306-4530(21)00472-8)

#### 【用語解説】

- 
- i 機能結合：時間軸上で共通して生じる脳活動の変化から推定される 2 つ以上の脳領域間の機能的な結びつきのパターン。
  - ii MHPG：3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコールの略称。ノルエピネフリンの主要な代謝産物。
  - iii 不安障害：不安と恐怖に関連した苦痛と日常生活への支障を特徴とする精神障害で、パニック障害や社交不安障害、全般性不安障害等が含まれる。

- 
- iv うつ病：一日中気分が落ち込んでいる、何をしても楽しめないといった精神症状とともに、不眠や食欲低下、疲労感などの症状を伴い、日常生活に支障をきたす精神障害。
- v ELISA 法：試料溶液中に含まれる目的の抗原あるいは抗体を、特異抗体あるいは抗原で捕捉するとともに、酵素反応を利用して検出・定量する方法。
- vi ガスクロマトグラフィー質量分析法：ガスクロマトグラフで分離させた種々の成分を、質量分析計で検出する方法。
- vii fMRI：磁気共鳴画像（MRI）装置を用いて、生体の脳や脊髄を一定時間連続的に撮像し、脳活動（神経活動とシナプス活動等の総和）と相関する MRI 信号の変動を身体への侵襲なく計測する技術。

**【研究に関するお問い合わせ先】**

富山大学学術研究部医学系 教授 袴田優子

TEL：076-445-7566(直通) Email：hakamata@med.u-toyama.ac.jp

**【取材関係のお問い合わせ先】**

国立大学法人富山大学 総務部総務課 広報・基金室

TEL：076-445-6028 Email：kouhou@u-toyama.ac.jp

学校法人北里研究所 総務部広報課

TEL：03-5791-6422 Email：kohoh@kitasato-u.ac.jp